UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 58

Les inclusions biréfringentes dans les " lésions sarcoïdosiques "

(Silicose et maladie de Besnier-Boech-Schaumann)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

PAR

Marie-Catherine VOISIN

MEMBRES DU JURY..	MM. FABRE Jacques	*Président*
	CAUJOLLE (F.)	
	MOREL	*Assesseurs.*
	BOUISSOU (H.)	
	LE TALLEC	*Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1964

LES INCLUSIONS BIRÉFRINGENTES DANS LES LÉSIONS SARCOÏDIQUES

(SILICOSE ET MALADIE DE BESNIER-BOECH-SCHAUMANN)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. Lazorthes.
1er ASSESSEUR . . . . . Blanc.
2e ASSESSEUR. . . . . Sorel.
DOYENS HONORAIRES. . . . . Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bounhoure, Bugnard.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale. . . . . MM. Mériel,
Clinique médicale. . . . . Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynéco ogie. . . . . Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . Grimoud.
Clinique chirurgicale infanti e et Orthopédie . . . . . Virenque.
Clinique des Ma adies cutanées et syphilitiques. . . . . Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . Morel.
Clinique des Maladies des voies urinaires . . . . . Lhez.
C inique médicale infantile et Puériculture. . . . . Sorel (R.).
Clinique médica e de la Première enfance. . . . . Bardier.
C inique de Neuro-Chirurgie. . Lazorthes.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . Géraud.
Clinique obstétricale. . . . . Guilhem (P.).
Clinique odonto-stomatologique. . . . . Cadenat (H.).
Clinique ophtalmologique . . . . Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxil o-fa ia le . . . . . Calvet.
Rhumato ogie. . . . . Ruffié (R.).
Clinique traumatologique des membres. . . . . Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale . . . . . Pontonnier.
Anatomie. . . . . N...
Anatomie appliquée. . . . . Poulhès.
Anatomie patholog'que . . . . . Fabre (J.).
Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale. . . . . Andrieu.
Biophysique médicale. . . . . Auvergnat.
Chimie biologique . . . . . Va digu é (P.).
Electro-Radiologie. . . . . Marquès.
Embryologie . . . . . Broussy.
Histologie. . . . . Bimes.
Hydrologie thérapeutique et C imatologie . . . . . Darnaud.
Médecine légale et du Travail Planques.
Médecine sociale . . . . . Monnier.
Parasitologie . . . . . Bouisset.
Pathologie chirurgicale . . . . . Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . . . Sendrail.
Physico-Chimie . . . . . N...
Physiologie . . . . . Laporte (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . Baïsset.
Physique biologique et médica e. . . . . N...
Propédeutique médica e. . . . . Laporte (J.).
Thérapeutique . . . . . Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée. . MM. Coulouma.
Bactériologie. . . . . Mme Enjalbert.
Biochimie médicale. . . . . MM. Douste-Blazy.
Maladies infectieuses. . . . . Armengaud.
Oto-Rhino-Laryngologie. . . . . MM. Claux.
Pathologie médicale . . . . . Boulard.
Pathologie chirurgicale . . . . . Lagrot.
Physique médicale. . . . . Bru.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie. . . . MM. Planel.
Ophtalmologie. . . . . Déodati.
Parasitologie. . . . . Ruffié (J.).
Physiologie . . . . . Montastruc.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie. . . . . MM. Bastide.
Anatomie pathologique. . . . . Bouissou.
Anesthésiologie . . . . . Lareng.
Carcinologie. . . . . Estrade.
Chirurgie générale. . . . . Enjalbert.
— . . . . . Gédéon.
— . . . . . Sarrazin.
— . . . . . Souquet.
Electro-Radiologie. . . . . Pons.
Hématologie. . . . . Ducos.
Histologie et Embryologie. . . . Guilhem (A.).
Pa ho ogie expérimenta e. . . . Gleizes.
Physiologie. . . . . Bessou.
Physique médicale. . . . . Commanay.
Pneumophtisiologie . . . . . Miguères.

AGREGES

Médecine générale. . . . . MM. Ribaut.
— . . . . . Calazel.
— . . . . . Rascol.
— . . . . . Le Taillec.
— . . . . . Ribet.
Chirurgie générale. . . . . Ficat.
— . . . . . Pasqu'é.
— . . . . . Gaubert.
Dermatologie - Syph ligraphie Dupré.
Hydrologie. . . . . Denard.
Méde ine légale. . . . . Grèzes-Rueff.
Neurochirurgie. . . . . Espagno (J.).
Neuro ogie et Psychiatrie. . . . Gayral.
Obstétrique . . . . . Espagno (Guy).
Ophtalmo ogie. . . . . Bec.
Pneumo-Phtisiologie. . . . . Delaude.

AGREGES LIBRES

Anatomie. . . . . MM. Thomas.
Pa hologie chirurgicale . . . . . Dieulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie. . . . . Mme Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle. MM. Bourbon.
Chimie pharmaceutique. . . . . Blanc.
Matière médicale. . . . . Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie . . . . . Caujolle.
Pharmacie galénique . . . . . Stanislas.
Zoologie. . . . . Roux.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique. . . . . MM. Roques.
Pharmacie. . . . . Couturier.
Sciences naturelles . . . . . Mme Caujolle.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie. . . . . MM. Breuillaud.
Sciences physiques . . . . . Pitet.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxi o'ogie. . . . . M. Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal. . . . . MM. Roche.
Secrétaire. . . . . Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 58

Les inclusions biréfringentes dans les " lésions sarcoïdosiques "

(Silicose et maladie de Besnier-Boech-Schaumann)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1964

PAR

Marie-Catherine VOISIN

MEMBRES DU JURY..

MM.	FABRE Jacques	*Président*
	CAUJOLLE (F.)	*Assesseurs.*
	MOREL	
	BOUISSOU (H.)	
	LE TALLEC	*Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0098

A MA GRAND-MERE

A MES PARENTS

en témoignage de ma profonde affection

A MES SŒURS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

A MON FRERE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FABRE,

Professeur d'Anatomie-Pathologique

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de Thèse.

Nous vous exprimons aujourd'hui notre profonde gratitude pour l'accueil que vous nous avez réservé au laboratoire d'Anatomie-Pathologique et pour l'enseignement que vous nous prodiguez chaque jour.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CAUJOLLE
Professeur de pharmacie chimique
et pharmacodynamique
Directeur du Centre de Recherches des Toxicités
Membre correspondant National
de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Nous vous sommes profondément reconnaissante de la bienveillance que vous nous avez témoignée dès notre arrivée au Centre de recherches sur les Toxicités.

Nous vous remercions d'avoir accepté d'être notre Juge. Nous essayerons d'être digne de votre confiance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MOREL
Professeur de Pathologie interne et de Clinique
des Maladies de la Tuberculose
Médecin chef du Centre de Phtisiologie
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre thèse, après nous avoir fait bénéficier durant notre Externat, de votre Science clinique et de votre Enseignement. Soyez-en remercié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU
Maître de conférences agrégé d'Anatomie pathologique
Biologiste des Hôpitaux

Vous nous avez toujours aidée dans notre travail avec patience et dévouement. Nous avons admiré l'enthousiasme qui vous anime, et la persévérance avec laquelle vous poursuivez vos recherches.

Permettez-nous d'exprimer ici notre profonde reconnaissance et notre sincère attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE TALLEC
Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour l'honneur que vous nous faites de participer à notre jury.

A Monsieur le Docteur Jean FABRE

Assistant d'Anatomie pathologique

Vous nous avez apporté une aide efficace dans la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A TOUS LES MEMBRES
DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A NOS AMIS

PLAN

Introduction

Première partie

Les inclusions cristallines acidosolubles

1) Caractéristiques morphologiques.

2) Caractéristiques physico-chimiques.

3) Diverses inclusions rencontrées dans les lésions sarcoïdosiques.

4) Signification et importance de ces inclusions cristallines acido-solubles.

Deuxième partie

Inclusions cristallines acido-résistantes

1) Caractéristiques morphologiques de ces inclusions acido-résistantes.

2) Confrontations anatomo-cliniques.

Troisième partie

Silice et Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann

1) Empoussiérage en dehors des expositions professionnelles.

2) Silice et lésions « sarcoïdosiques ».

— phospholipides et réactions épithélioïde et gigantocellulaire.

— silice et phospholipides.

— silice et maladie de B.B.S.

— Importance pratique.

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Notre intention n'est pas de rappeler ici tous les problèmes posés par l'individualisation de la maladie de Besnier-Boeck-Schauman (en abrégé commode dont nous nous excusons : B.B.S.). Selon les auteurs il s'agit d'une forme camouflée, particulière, de tuberculose, ou au contraire d'une grande réticulose hyperplasique. Celle-ci traduirait soit une réaction particulière de l'organisme à des agents multiples, soit au contraire la réponse à un agent spécifique.

Les formes majeures polyviscérales associent une atteinte généralisée, hépatosplénoganglionnaire, du système réticulaire à des lésions cutanées, osseuses, oculaires, parotidiennes, etc.

Leur tableau clinique et anatomique est bien particulier et leur individualisation aisée.

Malheureusement, de telles formes sont exceptionnelles et actuellement le problème de loin le plus fréquent, est celui posé par les localisations pulmonaires pures, sans autres atteintes distales. Une confirmation du diagnostic sera demandée à l'examen microscopique d'un ganglion lymphatique, périphérique ou rétroscalénique ou, plus rarement à une biopsie viscérale ou musculaire.

L'anatomopathologiste qui doit confirmer les probabilités cliniques, connaît l'importance de ces conclusions :

s'il affirme la nature sarcoïdosique de l'image réticulo-nodulaire, le sujet sera, soit laissé sans traitement, soit soumis à une corticothérapie dont on ne peut minimiser la gravité. S'il réfute ce diagnostic, ce peut être la mise en route d'un traitement antituberculeux, long et psychologiquement éprouvant. Une erreur de sa part, faisant considérer comme sarcoïdosique ce qui est bacillaire, aura des conséquences tragiques, pouvant entraîner la mort du malade.

C'est dire l'importance des éléments permettant d'affirmer avec le plus de probabilité ce diagnostic.

La morphologie du follicule épithélioïde et gigantocellulaire n'a rien de spécifique : tuberculose, lèpre, réaction à corps étrangers, mycoses, peuvent la provoquer. La rareté de la nécrose, l'absence de confluence des follicules, la discrétion ou l'absence de couronne lymphocytaire, la disposition réticulinique, la tendance à la hyalinisation sont des arguments en faveur de la nature sarcoïdosique « primitive ». Mais ils paraissent parfois bien fragiles, sujets à des exceptions et peu convaincants.

La mise en évidence d'un agent causal est en dernier ressort un bon moyen d'éliminer le diagnostic de maladie de B.B.S. Mais l'enquête bactériologique est illusoire sur coupe; elle se fera par mise en culture ou inoculation d'un fragment tissulaire non fixé. Malheureusement ce geste est loin d'être entré dans nos mœurs. Les recherches mycologiques sont parfois plus aisées, mais peuvent également demander une mise en culture.

La recherche de cet agent causal explique l'intérêt porté très tôt aux inclusions rencontrées dans les lésions sarcoïdosiques. Aux techniques d'examen courantes est venue s'ajouter l'utilisation de la lumière polarisée, au moins pour l'examen des prélèvements cutanés. On sait bien maintenant avec quelle exactitude le granulose silicotique post-traumatique peut simuler la lésion d'une maladie de B.B.S. Le béryllium entraîne des modifications un peu différentes beaucoup plus nécrotiques, moins épi-

thélioïdes. Son rôle en pathologie courante reste négligeable.

Cependant, en généralisant l'examen en lumière polarisée à tous les prélèvements de lésions sarcoïdosiques, nous avons été frappés par la constance des inclusions biréfringentes.

— Des méthodes sommaires d'identification nous ont permis d'en reconnaître deux variétés :

— l'une est soluble dans les acides dilués; elle est signalée dans quelques travaux antérieurs et il nous a paru utile de les replacer dans le cadre général des inclusions de la maladie de B.B.S.;

— l'autre insoluble dans les acides doit être, sur des arguments morphologiques et histologiques, considérée comme de nature siliceuse.

Nous consacrerons les deux premières parties de ce travail à l'étude de ces deux variétés d'inclusions; dans une troisième partie, nous tenterons de dégager les conséquences de nos constatations concernant la présence de silice au cours de la maladie de B.B.S.

PREMIERE PARTIE

LES INCLUSIONS CRISTALLINES ACIDOSOLUBLES

Notre protocole d'examen a été très simple : un examen microscopique en lumière polarisée permet de repérer les formations biréfringentes.

Elles sont étudiées à un grossissement assez fort pour permettre de préciser leur place dans le plan de la coupe (ainsi sont éliminées les fausses images provoquées par des impuretés du milieu de montage ou des poussières sur la lamelle). L'examen en lumière semi polarisée, les filtres analyseurs et polarisateurs ayant leurs axes décalés de 45° donne les rapports des éléments biréfringents avec les éléments tissulaires : on élimine ainsi la biréfringence des cristaux de paraffine, toujours périphériques, de pigments sanguins modifiés par le formol, de cristaux de colorant (après les colorations trichromiques surtout).

A cette première observation succède sur une coupe immédiatement voisine, une tentative de dissolution. La technique que nous avons utilisée est très simple : la préparation est déparaffinée et passée par les alcools de divers degrés; elle est examinée montée dans l'eau dis-

tillée mais à travers une lamelle. Un examen en lumière polarisée confirme bien la présence d'inclusions biréfringentes. Puis quelques gouttes d'acide sulfurique dilué volumétriquement à 5 %, sont introduites latéralement sous la lamelle et l'on observe la fonte des cristaux; elle s'effectue progressivement, sans dégagement apparent de bulles ni formation de cristaux. Nous verrons ultérieurement les conclusions que l'on peut tirer de cette dissolution.

Nous avons effectué la recherche des inclusions biréfringentes sur 25 préparations. Elle s'est avérée positive dans 19 cas. Ainsi se confirme l'opinion de Refvem sur la fréquence de ces inclusions et leur valeur pour une orientation du diagnostic.

Cependant il nous a paru qu'elles ne se constituent qu'après un certain temps d'évolution. Malheureusement nous n'avons pu effectuer de recherche de solubilité que sur 16 préparations. Néanmoins la similitude morphologique des diverses formations cristallines permet d'étendre les résultats d'une recherche fragmentaire à l'ensemble de notre matériel.

Les 19 préparations microscopiques examinées se répartissent de la façon suivante :

— 16 étaient des biopsies effectuées pour confirmer un diagnostic de maladie de B.B.S. cliniquement vraisemblable.

— 3 étaient des fragments prélevés lors d'autopsies.

Il s'agissait dans ces trois cas de sclérose pulmonaire dont l'étiologie sarcoïdosique avait été évoquée; dans un cas, de maladie de B.B.S. évoluait depuis plusieurs années et s'était compliquée d'une myocardite terminale. Les détails de cette dernière observations ont été rapportés en détail dans une publication antérieure.

Les derniers cas sont représentés soit par des prélèvements cutanés, soit par des ganglions dont l'étiologie, très diverse, sera précisée ultérieurement. Nous indiquerons

les conclusions de nos examens en précisant d'abord la morphologie des inclusions cristallines acidosolubles, puis en rapportant les données physiques et chimiques de ces inclusions, d'après nos recherches et rares publications antérieures, nous essaierons d'en préciser la signification. Nous avons observé ces particules acidosolubles sur 10 préparations.

I. — Caractéristiques morphologiques

On peut décrire aux inclusions biréfringentes acidosolubles deux aspects différents, suivant leur localisation dans les cellules épithélioïdes et dans les cellules géantes.

Le plus fréquemment les cristaux sont retrouvés dans le cytoplasme des cellules épithélioïdes; ils mesurent de six à dix microns, dans leur plus grande dimension, et trois à quatre microns de diamètre. Ils paraissent hexagonaux sur des coupes transversales et losangiques sur les coupes les intéressant selon leur grand axe. Ils sont toujours intracytoplasmiques mais souvent juxtanucléaires. En lumière polarisée l'interposition d'une lame de gypse permet de mettre en évidence des différences de biréfringence et très souvent il existe en leur centre une zone sphérique, de signe optique inverse. Ces formations cristallines sont rigoureusement incolores et incolorables, quelle que soit la technique utilisée. Elles n'entraînent à leur voisinage aucune modification cytoplasmique.

Les inclusions biréfringentes contenues dans les cellules géantes sont bien connues; leur polymorphisme est donc leur taille, est plus grand : elles résultent soit d'une agrégation désordonnée de cristaux, soit de leur disposition plus régulière, autour d'un axe, formant une image stellaire.

Autour des cristaux ainsi englobés dans les cellules géantes se produit souvent une modification cytoplasmique : il devient plus basophile avec les colorations de

routine, et se colore en noir pour la réaction de Von Kossa; ceci n'indique par la présence de sels de calcium, mais simplement l'avidité du substrat protéique pour les ions minéraux. Tous les intermédiaires morphologiques existent entre les inclusions biréfringentes et incolores et les corps de Schaumann.

II. — Caractéristiques physico-chimiques

Nous avons tenté, avec l'aide du laboratoire de minéralogie de la Faculté des Sciences, de préciser les caractéristiques optiques de ces cristaux : leur petite taille rend une étude précise difficile : il s'agit d'éléments biaxes, de signe optique négatif. Dans la littérature, nous trouvons quelques indications plus précises sur ces éléments physiques.

— Refvem en 1948, dans un cas, signale leur similitude optique avec la calcite et leur solubilité rapide dans les acides dilués. Il en fait des sels de calcium.

— Par contre Cid, en 1950, leur attribue une nature organique, les interprétant comme des cristaux de guanine.

— Engle en 1951, insiste sur leur richesse en fer, qui pour lui est une partie intégrante du cristal car les particules biréfringentes se colorent après la réaction de Perls mais perdent leur anisotropie (il ne faut pas négliger dans ce cas le rôle dissolvant des réactifs acides utilisés).

— Burne en 1953, défend leur nature minérale après microincinération.

— De même, en 1958 Farthing, recherchant les inclusions cristallines observables dans les lésions de 27 salpingites tuberculeuses, les retrouve dans 17 cas et émet l'hypothèse de leur nature phosphocalcique.

— Enfin, en 1960, Jones Williams effectue une étude très poussée basée sur 169 cas comprenant : 17 sarcoïdoses, 52 cas de bérylliose chronique et 100 tuberculoses

ganglionnaires, pulmonaires, salpingiennes. Il conclue qu'il s'agit de cristaux rhomboédriques. L'angle entre deux faces, mesuré dans quelques cas est égal à 75° ± 4, l'angle d'extinction compris entre 13 et 21°, l'indice de réfraction va de 1603 à 1613. Ces cristaux sont inorganiques puisqu'ils ne sont décomposés que par une incinération de 12 heures à 600°. Enfin la diffraction électronique donne une forte émission de radiations calciques.

De ces diverses recherches, on peut tirer quelques conclusions assez nettes :

— Ces formations cristallines sont inorganiques puisqu'elles résistent à une température de 600° durant 12 heures.

— Elles ne sont colorables par aucune méthode.

— Leurs caractéristiques cristallographiques sont très difficiles à apprécier par suite de leur petite taille ce qui explique les divergences entre les chiffres rapportés.

— Leur solubilité dans les solutions acides même faibles, est extrême ce qui explique peut-être la fréquence relative avec laquelle on les observe. Un milieu de fixation acide peut les faire disparaître.

Tous ces éléments sont en faveur de la nature calcique de ces cristaux; il s'agirait de carbonate de calcium hydraté cristallisant sous la forme de calcite, ou d'aragonite. Cependant, personne n'a pu observer le dégagement de bulles de gaz carbonique lors de la dissolution du cristal par une solution acide. Cependant ce dégagement gazeux est la seule caractéristique chimique des carbonates et permet notamment de les différencier des phosphates. On peut supposer, pour expliquer cette absence de dégagement gazeux que l'anhydride carbonique est aussitôt dissous dans la solution acide.

Une autre hypothèse est celle qui ferait de ces cristaux des phosphates de calcium; c'est ce que pensait Refvem, se basant lui aussi, sur des conclusions cristallographiques.

Quelle que soit leur nature exacte il existe donc, dans les lesions sarcoïdosiques des inclusions cristallines de petite taille, semblant se former d'abord dans les cellules épithelioïdes et surtout abondantes dans lésions assez évoluées.

Leur existence paraît beaucoup moins connue que celles des autres inclusions. Refvem en 1948 paraît être le premier à insister sur leur fréquence puisqu'il en fait un element de diagnostic. En 1952, Longcope et Freiman, dans leur monographie qui constitue, au moins aux U.S.A., l'ouvrage de référence sur la maladie de B.B.S., considèrent qu'il ne s'agit que d'inclusions de quartz, rencontrées seulement dans les granulomes silicotiques. La plupart des revues générales consacrées depuis cette date aux lésions sarcoïdosiques (Civatte, Roujeau et Sors, Duperrat) omettent de les signaler, sauf dans leur forme majeure, associée aux corps de Schaumann.

Il convient donc pour bien préciser leur place par rapport aux autres inclusions rencontrées simultanément, de rappeler les caractéristiques de ces dernières, corps de Schaumann et corps astéroïdes.

III. — Diverses inclusions rencontrées dans les lésions sarcoïdosiques

1° *Les corps de Schaumann* étaient connus avant même l'isolement de la maladie du même nom, puisque, en 1903, Gildchrist et Stokes constatent la présence de corps calcifiés particuliers dans les lésions de tuberculose ganglionnaire. Schaumann les décrivit longuement en 1904, comme corps basophiles, à structure lamellaire, comparable à un coquillage, d'où le terme de corps conchoïdal. Se basant sur les travaux de Metchnikoff décrivant des inclusions analogues dans la tuberculose de la gerbille d'Afrique du Nord, Schaumann interprète en 1931 ces corps comme étant faits de restes de bacille de

Koch, il les considère en 1941 comme des vestiges mycéliens. Berg et Bergstrond en 1937, en font des restes de fibres élastiques et en 1949, Teilum les interprète comme un précipité protéique secondaire à une réaction immunologique.

En 1951, Engle signale l'association de ces corps de Shaumann à des inclusions biréfringentes.

Burne, en 1953, étudie 41 cas de salpingite tuberculeuse. A douze reprises, il retrouve des corps de Schaumann dont la majorité (une seule exception) sont développés au contact d'inclusions cristallines acidosolubles.

L'étude de Delarue et Gouygou en 1953, apporte des précisions de valeur. Ils insistent sur la juxtaposition de zones basophiles riches en sel de calcium et de zones plus réfringentes, métachromatique au bleu de Toluidine et dont la nature protéique est indiquée par la positivité de la réaction de Durrien Turchini. Ils considèrent en conclusion que ces corps conchoïdaux représentent l'étape terminale d'une dégradation physico-chimique locale dont le stade antérieur serait peut-être représenté par des strates réfringents.

Jones Williams pense que ces corps de Schaumann sont associés dans 70 % des cas à des inclusions cristallines et qu'ils sont faits d'une matrice protéique imprégnée de sels de calcium.

Il y a donc des rapports étroits entre corps de Schaumann et inclusions cristallines acidosolubles, l'une semblant induire l'apparition des autres.

2° *Les corps astéroïdes :*

Quoique portant souvent le nom de Wolbach qui les décrivit en 1911, ces éléments avaient déjà été signalés à plusieurs reprises par Lombardo et Winklep en 1905.

C'est une inclusion de morphologie particulière : elle comprend une plage claire circulaire de grande taille (20-40 microns), contenant une masse centrale granuleuse d'où émanent des formations radiaires plus ou

moins fines. Si leur morphologie est bien connue, leurs caractéristiques tinctoriales sont très diversement appréciées.

Friedman n'observe aucun résultat positif dans ses essais de colorations spécifiques du collagène, des fibres réticulaires et élastiques.

Cunningham en 1951, confirme cette étude précédente mais constate toutefois une coloration possible à l'hématoxyline phospho-tungstique de Mallory.

En 1958, Ooneda et Mitomo, à propos d'un cas de sarcoïdose myocardique, essaient de nombreuses réactions histochimiques. Ils n'obtiennent aucune coloration par le P.A.S., la réaction de Perls est négative, leur recherche des graisses se solde par un échec. Par contre, la réaction de Weigert est positive, la coloration à l'hématoxyline phospho-tungstique donne des résultats variables. Contrairement à Friedman et Cunningham, ils constatent une coloration par les réactifs de l'élastine.

La signification des corps astéroïdes est bien différente suivant les auteurs.

En 1911, Wolbaeh les considérait comme de la fibrine cristallisée et phagocytée par les cellules géantes.

Pour Iwanzoff, en 1912, ce sont des centrosphères modifiés. Cette hypothèse est à nouveau soutenue par Orsos en 1935 pour lequel ces centrosphères sont formés d'une substance particulière : la linine.

En 1935, il s'agit pour Hirsh d'une forme altérée de lipides.

En 1949, Vogt pense qu'ils représentent des fibres élastiques phagocytées. Mais seuls Ooneda et Mitomo ont obtenu une coloration concordant avec cette hypothèse, mais la rejettent aussitôt par suite de la résistance de ces inclusions à l'élastase. Ils préfèrent les considérer comme étant de nature protidique.

La constatation de corps astéroïdes est beaucoup moins fréquente que celle des corps de Schaumann et les rap-

ports entre ces deux inclusions ne sont pas évidents. Orsos, Sors et Roujeau décrivent des images de transition entre corps astéroïdes et corps de Schaumann en passant par la formation de corps cristallins. Le corps astéroïde serait alors la première étape d'une série de perturbations métaboliques dont le corps conchoïdal serait l'étape ultime.

3° *Rapports réciproques et signification de ces inclusions :*

Les corps astéroïdes sont moins fréquents que les autres inclusions, ils sont presque toujours développés dans le cytoplasme des cellules géantes et paraissent évoluer indépendamment des inclusions d'autre type.

Cependant, rappelons que pour Sors et Roujeau, ils seraient la première manifestation d'une viciation métabolique produisant ces divers corps.

Les inclusions cristallines et les corps de Schaumann sont étroitement liées. C'est autour des cristaux que se produit une modification cytoplasmique dont l'évolution se traduira par l'apparition du corps conchoïdal. L'existence fréquente de particules biréfringentes isolées sans corps de Schaumann, celle de formes intermédiaires rend très vraisemblable cette filiation.

Les cristaux sont primitifs et les corps de Schaumann secondaires.

Puisque tous les essais de microincinération font rejeter la nature organique de ces cristaux, il est difficile de les considérer comme un lipoprotéine. Une autre hypothèse s'offre à l'esprit : l'accord s'est fait actuellement sur le rôle des phospholipides dans la genèse des « lésions sarcoïdosiques ». La dégradation de ceux-ci peut libérer des phosphates dont l'excès local entraînerait leur précipitation sous forme de cristaux calciques.

La présence de ces cristaux induirait à son tour une métamorphose cytoplasmique, l'apparition de protéines

avides de sels minéraux, et leur calcification par redissolution du cristal.

On pouvait espérer tirer de l'étude de la fréquence de ces inclusions suivant le type lésionnel, des indications utiles sur leur signification. Malheureusement, elles sont toutes trois sans spécificité aucune.

Cela est bien connu pour les corps de Schaumann décrits dans la tuberculose ganglionnaire (Gildchrist), génitale (Farthing), rénale (Delarue et Gouygou), dans la bérylliose (Jones Williams). Les corps astéroïdes se rencontrent dans toute lésion gigantocellulaire (Cunningham, 1951).

Quoique moins universellement reconnues, les inclusions biréfringentes acidosolubles sont aussi peu spécifiques :

— Fathing (1948), Engle en 1951, Burne en 1953, les recherchent au sein de lésions tuberculeuses. Refvem étudie particulièrement la sarcoïdose (1948-1954), Williams obtient des résultats concordants qualitativement après l'analyse de lésions tissulaires tuberculeuses, bérylliques et sarcoïdosiques. Nous mêmes, les avons constatées avec autant de netteté dans les lésions sarcoïdosiques pures et dans la réaction sarcoïdosique déclenchée par un cancer du voisinage.

*
**

En conclusion de cette première partie, nous pouvons affirmer la fréquence des inclusions biréfringentes acidosolubles au sein des lésions sarcoïdosiques. Quelle que soit leur origine, leur spécificité est identique à celle des inclusions classiques.

DEUXIEME PARTIE

INCLUSIONS CRISTALLINES ACIDO-RESISTANTES

Nous nous proposons dans cette seconde partie de notre travail, de définir quelques caractéristiques morphologiques et topographiques de ces inclusions acido-résistantes de nature siliceuse. Nous les décrirons en premier lieu dans les lésions cutanées puis dans les différentes biopsies préscaléniques et prélèvements tissulaires post mortem que nous avons pu étudier.

Enfin, nous rapporterons en détail divers faits anatomocliniques montrant l'association de ces cristaux à des lésions sarcoïdosiques typiques, soit à un tableau radioclinique évoquant fortement la maladie de B.B.S.

I. — Caractéristiques morphologiques des inclusions acido-résistantes

A) *Lésions cutanées :*

L'introduction sous cutanée de particules de silice à la suite d'un traumatisme peut entraîner des lésions granulomateuses de type sarcoïdosique après un temps de latence variable pouvant atteindre de nombreuses années. C'est un phénomène bien connu car depuis la première

publication de Shattock en 1917, de nombreux cas ont enrichi la littérature. Il n'est donc pas nécessaire de nous y arrêter longuement, nous contentant de relater l'histoire simple de Monsieur O., maçon, âgé de 39 ans.

— En octobre 1957, à la suite d'une chute, il se blesse dans la région frontale droite. Après quelques points de suture, la cicatrisation s'effectue normalement. Mais quatre ans plus tard, en mars 1961, deux petites formations nodulaires indurées apparaissent au niveau de cette suture. Après leur excision, ils furent examinés histologiquement (N° 16.788).

Dans la partie profonde du derme, au sein d'un tissu conjonctif dense peu cellulaire, riche en fibres collagènes, on constate deux réactions cellulaires différentes. Certaines plages présentent l'aspect typique d'un granulome à corps étranger; la réaction macrophagique y est intense : des cellules géantes multinucléées renferment dans leur cytoplasme de volumineuses particules de forme variable non colorées. Un infiltrat lymphocytaire dense, s'insinue entre ces cellules macrophagiques. D'autre part, quelques cellules prennent un aspect épithélioïde et s'organisent en formations nodulaires bien limitées, peu différentes du nodule sarcoïdosique.

L'étude de la coupe en lumière polarisée met en évidence l'abondance des corps biréfringents. Certains sont libres au centre du granulome ou phagocytés par des plasmodes multinucléés. D'autres sont plus fins, en spicule le plus souvent intracellulaires semblant enduire la transformation du macrophage en cellules épithélioïdes.

Leur résistance aux solutions acides, la micro-incinération, l'étude de leurs propriétés optiques, sont autant de moyens pour authentifier les particules de quartz.

Cet aspect polymorphe du granulome silicotique fut signalé par de nombreux auteurs. Refvem, en 1954, décrit de fréquentes transitions entre réaction banale au corps étranger et sarcoïdose, de même, en France, Duperrat et Degos.

La constatation à peu près constante des particules siliceuses aide au diagnostic. Pourtant Degos, entre autres, les recherche sans succès dans un cas de granulome survenu une vingtaine d'années après le traumatisme, il émet alors l'hypothèse d'une dissolution des particules.

En pratique, le diagnostic de granulome silicotique n'offre guère de difficulté. La notion d'un traumatisme ancien, ce mélange de lésions de type macrophagique et « sarcoïdosique », l'examen en lumière polarisée, en sont les principaux arguments. Signalons cependant, la possibilité au moins théorique d'une confusion entre inclusions acidosolubles banales dans toute sarcoïdose et les particules de quartz. Le résultat positif d'un examen en lumière polarisée, est insuffisant à lui seul pour affirmer qu'il s'agit d'un granulome silicotique. Il est plus prudent d'ajouter à cette première constatation un essai de solubilité par les acides.

B) *Dans le tissu lymphoïde :*

Quelques auteurs soulignent la possibilité d'une réaction sarcoïdosique dans les ganglions satellites du territoire cutané où siège la granulome.

En effet, dès la première publication en 1917, Shattock constate cette réaction, il retrouve d'ailleurs des particules siliceuses dans ce ganglion.

En 1950, Sweet relate un fait analogue mais criticable à divers points de vue. Actuellement, la présence d'inclusions de silice dans un organe lymphoïde n'est plus une curiosité depuis que la biopsie de Daniels est pratiquée en présence d'images radiologiques pulmonaires atypiques chez des sujets exposés auparavant à un risque silicogène certain. Elle permet de constater, en outre, des lésions superposables aux nodules sarcoïdosiques. C'est pourquoi Goldsmith, en 1961, insiste sur la nécessité d'examiner de telles images en lumière polarisée.

En 1962, Renard et Chrétien observent des aspects identiques sur 27 biopsies préscaléniques pratiquées chez des mineurs : 10 ne donnèrent aucun résultat, 5 permirent de découvrir une autre étiologie aux images pulmonaires, 8 prélèvements montraient des nodules fibro-hyalins. Mais 4 autres biopsies montraient, outre une réticulose diffuse, plusieurs nodules épithélioïdes bien limités.

Notre expérience personnelle de la biopsie préscalénique chez des sujets suspects de silicose nous permet de dégager les caractéristiques morphologiques de cette adénite subaiguë silicotique.

Dans ces prélèvements ganglionnaires, les inclusions cristallines acido-résistantes ont une morphologie et une topographie particulière sur lesquels il nous faut insister étant donné certains problèmes d'interprétation histologique.

— Les sinus ganglionnaires marginaux et centraux peuvent être le siège d'une réticulose intense plus ou moins surchargée d'anthracose. Les cellules réticulaires s'hyperplasient, leur cytoplasme devient acidophile, se transforment progressivement en cellules épithélioïdes.

L'étude en lumière polarisée localise dans leur cytoplasme des microcristaux très biréfringents en spicules rectangulaires, ne dépassant pas 2 φ. Parfois, leur taille minime demande un examen de la coupe sous immersion. Elles ont alors un aspect laminé, moins réfringentes à cause de leur petite taille.

Parfois on découvre des nodules épithélio-giganto-cellulaires; ils se développent semble-t-il de préférence dans la pulpe ganglionnaire. Les cellules épithélioïdes y sont majoritaires, mais sont accompagnées de cellules géantes. Nous soulignons la rareté des inclusions cristallines dans ces cellules épithélioïdes. Sans doute, sont-elles alors d'une taille submicroscopique. Les particules de silice sont plus aisément reconnaissables dans les cellules réticulaires environnant ces nodules.

— Nous n'insisterons pas sur les nodules fibrohyalins classiques assez rarement rencontrés; les particules de silice sont alors libres, dispersées entre les fibres conjonctives, peu abondantes et de petite taille.

Le plus souvent, le diagnostic étiologique de cette réaction ganglionnaire sera facile. Les antécédents du malade sont des arguments de poids.

Microscopiquement, l'intensité de l'anthracose, l'existence constante d'une hyperplasie réticulaire sinusale sur laquelle se développent ces nodules épithélioïdes, permettent de rattacher ces derniers à un processus réactionnel diffus. Enfin, l'examen en lumière polarisée montre des inclusions dont la morphologie est très caractéristique. Cet examen permet aussi de conclure à la présence ou à l'absence de quartz au sein d'une réaction ganglionnaire d'aspect assez banal.

II. — Observations anatomo-cliniques

Nous avons constaté la présence d'inclusions de silice, bien différentes des éléments acido-solubles que nous avons étudiés précédemment dans quelques observations. Il s'agissait de malades ayant tous un tableau clinique permettant d'évoquer, avec plus ou moins de probabilité, une maladie de B.B.S. endothoracique.

Un premier groupe rassemble les cas où les particules cristallines furent découvertes au sein d'un tissu présentant des lésions folliculaires de type sarcoïdosique.

Dans un second groupe, le tissu lymphatique était le plus souvent le siège d'une réaction inflammatoire peu spécifique, mais la biopsie préscalénique avait été pratiquée pour rechercher une sarcoïdose.

A) *Observations du premier groupe :*

Nous débuterons par l'histoire de M^me^ Yvonne L..., âgée de 58 ans et originaire de Luchon (1).

L'histoire clinique est très en faveur d'une sarcoïdose, mais l'aspect surprenant du prélèvement ganglionnaire ne peut nous laisser indifférents.

Observation n° 1

M^me^ Yvonne L..., âgée de 58 ans, entre en clinique en novembre 1963. Cette hospitalisation est motivée par la découverte au niveau des deux régions auxiliaires, d'infiltrats bilatéraux mal limités et peu homogènes sur les radiographies. Ces infiltrats s'accompagnent à leur voisinage, d'une image de fibrose réticulo-nodulaire.

Toutes les recherches de tuberculose pulmonaire furent négatives : absence de bacille de Koch dans les crachats, à l'examen direct et en culture, négativité des réactions cutanées et intradermiques à la tuberculine. Seule la vitesse de sédimentation était accélérée : 18-46.

Devant ce cliché pulmonaire atypique chez une malade apparemment en bonne santé, on évoqua la possibilité d'une sarcoïcose pulmonaire et l'on décide de pratiquer une biopsie préscalénique. Un ganglion fut prélevé avec facilité.

L'aspect histologique (examen n° 25.331, Professeur H. Bouissou), est inattendu; en effet, le hile est occupé par une volumineuse masse fibrohyaline sillonnée de quelques traînées d'anthracose. Cet aspect contraste brutalement avec le reste du tissu lympathique où toute structure folliculaire a disparu, faisant place à une nappe diffuse de nodules épithélioïdes et gigantocellulaires bien limités, sans nécrose centrale, de taille variable, parfois confluents. Ils sont essentiellement constitués de cellules

(1) Nous remercions vivement M. le Professeur LE TALLEC qui a bien voulu nous confier cette observation.

réticulaires et de cellules épithélioïdes. Celles-ci ont fréquemment un cytoplasme pâle turgescent refoulant le noyau à la périphérie, et renferment parfois une vacuole mûriforme. Le tissu lymphoïde périnodulaire est enrichi d'un important infiltrat plasmocytaire. Une légère sclérose enserre les nodules proches de la masse fibrohyaline.

L'étude de la coupe en lumière polarisée, sous immersion, nous fait découvrir une quantité considérable de particules biréfringentes. Elles ont souvent une taille infine à la limite de la visibilité. Le cytoplasme des cellules épithélioïdes de follicules sarcoïdosiques contiennent quelques éléments biréfringents de petite taille. Des spicules biréfringentes plus caractéristiques occupent les cellules de la trame réticulaire de la pulpe ganglionnaire.

L'étude de leur solubilité dans une solution acide montre leur résistance même après une application prolongée.

Leur morphologie, leur résistance aux acides, l'association fréquente à des particules d'anthracose sont autant d'arguments en faveur de leur nature siliceuse. Rappelons en outre, la coexistence d'un nodule fibrohyalin typique et de follicules d'allure « sarcoïdosique ».

Or, une enquête minutieuse écarte toute notion de risque de pneumoconiose. En outre, un traitement par les corticoïdes entraîne une amélioration des images pulmonaires et une normalisation de la vitesse de sédimentation.

Le diagnostic de sarcoïdose ne peut pas être mis en doute, cependant, l'abondance de particules de silice au sein du tissu ganglionnaire est étonnante et indiscutable.

M^me^ Yvonne L... inquiétait les cliniciens par la présence de ces infiltrats sous claviculaires bilatéraux très suspects de bacillose. Par contre, Monsieur F..., dont l'histoire constitue notre seconde observation, posait le problème d'une sclérose pulmonaire évolutive et inexpli-

quée par les antécédents de ce malade. (Elle a été rapportée en détail devant la Société Anatomique de Paris, le 5 décembre 1963).

Observation n° 2

Monsieur F..., âgé de 65 ans, a toujours séjourné à la campagne. On ne découvre dans ses antécédents qu'un ictus, en 1958, à l'occasion duquel on lui a signalé des lésions pulmonaires bilatérales dont il ne s'est point préoccupé. C'est une dyspnée progressive à l'effort qui motive son entrée dans le Service de M. le Professeur Morel, à l'Hôpital de Purpan, en 1959.

Du bilan clinique, radiologique et biologique effectué à cette date, nous retiendrons en résumé les faits principaux suivants :

— Il existe une insuffisance respiratoire modérée de type obstructif en relation avec des lésions pulmonaires considérables réalisant radiographiquement des aspects fibronodulaires disséminés par plages homogènes, parfois confluentes, réalisant des aspects pseudo-tumoraux sans atteinte médiastinale.

— Au point de vue biologique, l'allergie tuberculinique est nulle, de multiples cultures en dehors de tout traitement restent négatives. Des biopsies systématiques de la muqueuse nasale, de la carena et des bronches ne montrent pas d'anomalies. Enfin, une biopsie de la région préscalémique droite évoque une maladie de B.B.S.

Sous la surveillance régulière de l'allergie tuberculinique, le malade fut soumis à un traitement d'abord intensif, puis dégressif à base de delto-cortisone sans antibiothérapie associée. Progressivement, les symptômes d'insuffisance respiratoire s'amendent et surtout les lésions nodulaires disparaissent pour laisser place au bout de six mois à des travées pulmonaires d'aspect fibro-emphysémateux.

Désormais, le malade prendra quotidiennement à domicile 10 mg de Δ Cortisone par jour, sous surveillance régulière, avec les précautions habituelles, sans incident notable pendant 2 ans.

Fin 1962, une nouvelle hospitalisation est décidée en vue d'un bilan dans le but d'arrêter le traitement.

L'état fonctionnel est bon; l'examen radiotomographique montre une importante accentuation des travées bronchovasculaires avec un aspect réticulé de la trame et emphysème des bases.

— Biologiquement, l'allergie cutanée est toujours négative, ainsi que de multiples recherches de bacille de Koch.

L'exploration de la fonction surrénalienne montre le déficit global du traitement corticoïde au long cours.

Plusieurs tentatives d'arrêt complet de la corticothérapie, entraînent chaque fois l'apparition immédiate d'une insuffisance respiratoire rapidement menaçante : la main forcée, à la demande du malade, il revient chez lui en poursuivant toujours la prise de faible dose de Δ Cortisone.

En juin 1963, au cours d'un bref syndrome infectieux d'allure grippale, apparaît une insuffisance respiratoire aiguë. Monsieur F... est hospitalisé de toute urgence, en état de sub coma anoxique avec encombrement bronchique et défaillance cardiaque aiguë. Une radiographie pulmonaire au lit montre indépendamment de l'aspect classique de stase, de multiples images nodulaires très différentes au niveau des deux sommets surtout à gauche.

Avant qu'un traitement par corticothérapie massive sous antibiothérapie et réanimation médicale ait eu le temps d'agir, le malade échappant à la surveillance, se suicide au cours d'un raptus délirant. L'autopsie (N° 22.994), fut pratiquée par le Docteur Madrange, Médecin légiste, aussi avons-nous peu de documents macroscopiques, mais l'examen microscopique fut cependant possible.

— L'examen du tissu pulmonaire a montré une sclérose dense de la région pleurale, de 8 mm d'épaisseur environ; elle renferme quelque vestiges alvéolaires revêtus d'un épithélium cubique. Cette sclérose est tatouée de charbon et de spicules biréfringentes. En profondeur, le parenchyme pulmonaire est aéré et présente des lésions importantes d'emphysème sur pneumonie réticulée atrophique. On retrouve des dépôts anthraco-silicotiques de topographie périvasculaire. Il existe de nombreux follicules épithélioïdes, contenant inconstamment des cellules géantes, soit au contact des cloisons lobulaires, soit dans les parois alvéolaires mêmes. Ils n'ont aucune tendance à la caséification ou à la sclérose.

Au contact des gros vaisseaux, donc dans le hile, existe un nodule fibrohyalin silicotique caractéristique. La découverte d'une telle surcharge de silice, nous a amené à reprendre la biopsie préscalénique antérieure (N° 10.359) : la pulpe ganglionnaire est parsemée de nodules épithélioïdes bien limités sans zone de transition avec le tissu lymphatique. Certains d'entre eux ont évolué vers la hyalinisation. Mais les sinus ganglionnaires présentent une réticulose intense surchargée d'anthracose et en lumière polarisée de nombreux spicules biréfringents sont observés fréquemment associés aux dépôts cellulaires anthracosiques.

On se trouve donc en présence d'une sclérose pulmonaire surtout sous pleurale avec un empoussiérage siliceux important présentant des lésions de type sarcoïdosique disséminées dans les parois alvéolaires. Des recherches de B.K. effectuées par culture de fragments de parenchyme furent négatives.

Monsieur F... a-t-il travaillé à un moment donné dans une atmosphère riche en poussières ? Une enquête élimine tout risque d'empoussiérage chez cet agriculteur ayant toujours séjourné à la campagne et n'ayant jamais travaillé en usine ou sur un chantier.

L'observation qui va suivre ne contient certainement pas les mêmes inconnues et rentre dans le cadre des lésions pulmonaires atypiques survenant chez des travailleurs exposés à l'empoussiérage mais pendant un temps limité.

Observation n° 3

Monsieur R..., 51 ans (Service du Professeur PLANQUES, Hôtel-Dieu).

Monsieur R... a travaillé sur divers chantiers de 1940 à 1945 : quatre mois en tant que manœuvre en souterrain, durant six mois comme mineur en souterrain, il fut pendant six mois bétonneur, puis enfin mineur à ciel ouvert durant deux ans.

En 1960, l'examen clinique est normal, mais une radiographie pulmonaire montre des images opaques très importantes relativement homogènes dans la région sous hilaire et externe droite, prenant l'aspect d'images de fibrose dans les régions sous claviculaires. Ces opacités ne sont pas homogènes à la tomographie.

Devant ces images radiologiques discutables, et l'existence d'une réaction positive à la tuberculine, on décida d'entreprendre un traitement antituberculeux durant un an. Celui-ci n'entraîne aucune amélioration des lésions pulmonaires puisqu'en juin 1961 une radiographie met en évidence une pachypleurite du sommet droit, deux grandes opacités dans la région opicale et sous claviculaire externe. A gauche, le champ pulmonaire est le siège d'une dissémination importante d'images réticulaires accompagnées de quelques micro-nodules. Les recherches de B.K. sont négatives, la vitesse de sédimentation est normale. On élimine alors la tuberculose, mais on soupçonne une sarcoïdose. En 1962, on entreprend un traitement cortisonique sous couverture antibiotique.

La tomographie prouve l'évolution des lésions pulmonaires : dans la moitié supérieure du champ pulmonaire droit, on constate une masse considérable allongée verticalement ayant un aspect pseudo-tumoral et provoquant la rétraction du médiastin à gauche, il y a de fortes accentuations des axes bronchovasculaires et une dissémination des images nodulaires dans le 1/3 supérieur du parenchyme visible.

La *biopsie prescalénique* (n° 17.543), prélève plusieurs formations ganglionnaires.

La totalité des sinus sont le siège d'une réticulose intense évoluant en certaines zones vers la sclerose. Dans la pulpe sont disséminés des nodules épithélioïdes giganto-cellulaires bien délimités, sans nécrose centrale. Parfois ces nodules se fondent dans une plage de prolifération réticulaire étendue. On est frappé par l'absence de dépôts intracellulaires de particules d'anthracose.

Un examen attentif sous immersion en lumière polarisée, montre des microcristaux très fins en spicules ou laminés. Par leur petite taille, ils sont souvent à la limite de la visibilité Leur topographie nous paraît intéressante à préciser, car ils siègent essentiellement dans les cellules réticulaires sinuales, sont rares dans les nodules épithélioïdes.

S'agit-il donc d'une sarcoïdose pulmonaire ou d'une silicose ?

L'absence de régression des lésions pulmonaires au traitement cortisonique, l'allergie tuberculinique positive, des renseignements précis sur le travail de ce malade, firent opter pour cette seconde hypothèse après trois ans d'observation. Il s'agit certes d'une silicose atypique par l'inégalité de réactions des deux champs pulmonaires et une évolution chronologique aussi étalée.

B) *Observations du deuxième groupe :*

Les deux malades dont nous allons brièvement raconter l'histoire présentaient des images pulmonaires super-

posables : un miliaire à gros grains d'étiologie indéterminée avec anergie tuberculinique. La biopsie préscalénique fut pratiquée pour préciser l'étiologie de cette image radiologique. Elle montre chaque fois des inclusions de silice au sein d'une réaction réticulaire banale.

Observation n° 4

Monsieur Th..., 42 ans (Service du Professeur PLANQUES, Hôtel-Dieu).

Comme Monsieur R..., Monsieur Th... fut exposé au risque d'empoussiérage car il travailla durant un an et quatre mois dans des mines du Massif Central (Leucamp).

En 1962, une radiographie pulmonaire révèle des images micronodulaires diffuses dans les deux champs pulmonaires. Etant donné l'exposition minime au risque silicogène, la première étiologie évoquée fut celle d'une atteinte tuberculeuse. Mais elle fut rapidement abandonnée : devant la négativité des résultats cliniques : négativité de la cuti-réaction et de l'intradermoréaction à 50 unités, les recherches bactériologiques sans résultats.

Une deuxième possibilité fut envisagée : celle d'une sarcoïdose endothoracique. Mais la biopsie préscalémique (N° 18.386) ne confirma pas cette hypothèse.

Le tissu lymphoïde prélevé montre une réticulose intense avec transformation épithélioïde des éléments cellulaires. Cette prolifération épithélioïde s'étend en larges plages étouffant la pulpe. Ses cellules renferment des siliceuses en grande abondance. Par contre l'anthracose est à peu près inexistante.

Il s'agit donc bien d'une atteinte pulmonaire secondaire à un bref travail dans les mines. Rappelons la richesse en quartz des mines du Massif Central, ce qui explique l'abondance des spicules siliceux dans le tissu ganglionnaire.

Observation n° 5

Madame S..., 70 ans (Service de Pneumophtisiologie du Centre Hospitalier de Tarbes).

Nous remercions, là, le Docteur Poggioli, qui a bien voulu nous confier cette observation.

Cette dernière observation se rapproche cliniquement de la première. Un empoussiérage professionnel est exclu quand l'examen microscopique décèle la présence notable de silice.

En avril 1963, à la suite d'un épisode grippal traînant, on découvrait une image de miliaire pulmonaire à gros grains disséminés de façon régulière dans les deux champs pulmonaires.

Le diagnostic de tuberculose qui avait été retenu un certain temps dut être rejeté devant la négativité de toutes les cultures demandées. La malade fut d'ailleurs mise à un traitement d'épreuve durant trois mois sans changement consécutif des lésions pulmonaires.

La possibilité d'une carcinose miliaire était écartée après un examen clinique minutieux. L'examen bronchoscopique ne montrait rien d'anormal et l'aspiration bronchique était négative.

Etant donné l'identification difficile des images radiologiques on pratique une biopsie préscalénique (N° 22.716) elle montre dans plusieurs des ganglions prélevés une réaction réticulaire très importante. Les sinus sont bourrés de macrophages pleins de pigments anthracosiques et d'inclusions biréfringentes acido-résistantes. Il existe même un nodule fibrohyalin très caractéristique mais pas de formation épithélioïde nodulaire franche. Les résultats de cet examen affirme donc l'existence d'une surcharge en silice avec l'édification de foyers scléreux caractéristiques.

Cependant, une recherche très minutieuse des antécédents de cette malade n'a permis de retrouver aucune activité professionnelle susceptible d'être silicogène.

*
**

Ces cinq observations que nous venons de rapporter sont toutes très complètes du point de vue clinique,, radiologique et biologique; dans l'état actuel de nos connaissances, elles ne paraissent pas dues à une infection par le bacille de Koch. Dans trois d'entre elles (observations 1, 2 et 5) toute assimilation à une silicose professionnelle est exclue par une enquête minutieuse. Ces trois mêmes observations ont une allure radiologique et clinique évoquant fortement la maladie de B.B.S. endothoracique.

Les trois biopsies préscaléniques montrent des nodules fibrohyalins, c'est-à-dire des lésions microscopiques indiscutablement en rapport avec la silice. Dans deux d'entre elles il s'y ajoutent des follicules épithélioïdes identiques à ceux que l'on rencontre dans la sarcoïdose de B.B.S.

Les deux autres observations (3 et 4), n'offrent pas les mêmes ubiquités. Les antécédents professionnels sont indiscutables, l'image radiologique plus atypique (observation n° 3), le substratum microscopique moins évocateur puisqu'il n'y a pas de nodules fibrohyalins. Ces deux cas représentent des intermédiaires entre la silicose classique, maladie professionnelle à substratum bien définie et les autres observations que nous avons rapportées.

La confrontation de ces cinq observations aux données expérimentales permettra d'en dégager toute la signification. C'est le but de notre troisième partie.

TROISIEME PARTIE

SILICE ET MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

Le nombre de cas que nous rapportons est trop petit pour que l'on puisse en tirer des conclusions générales. Cependant, la réunion de ces observations doit nous amener à soulever le problème des rapports existant entre maladie de Besnier-Boeck-Schaumann et la silice.

Cependant, avant de développer des considérations théoriques à ce sujet, il nous faut souligner une constatation pratique, celle de l'ubiquité du risque « silicogène », ce dernier étant pris au sens large.

Plusieurs des cas que nous avons rapportés, montrent que des lésions scléreuses nodulaires fibrohyalines peuvent être rencontrées, accompagnées d'une surcharge en en cristaux de quartz, chez des malades ne présentant dans leur passé aucune exposition anormale professionnelle ou occasionnelle. En d'autres termes, une silicose histopathologique peut se voir sans silicose clinique : c'est ce que nous ont démontré les observations n° 1, 2 et 5.

L'existence de cette silicose anatomique, extraprofessionnelle est importante car elle peut expliquer certaines lésions endothoraciques pour lesquelles aucune étiologie n'est retrouvée.

Nous pourrions citer à ce propos deux observations démonstratives : l'une est celle d'un homme, chez lequel est découverte une adénopathie médiastinale et une splénomégalie rstées sans étiquettes précises.

Un an après la constatation de ces lésions, le décès survient brutalement par coronarite. L'autopsie (N° 26.118), révèle alors que les ganglions médiastinaux sont modifiés par des nodules sclérohyalins associés à des follicules épithélioïdes sarcoïdosiques. Des follicules analogues se retrouvent en petit nombre dans le foie et la rate. Ce malade avait travaillé toute sa vie dans une fabrique de cartouches de chasse. Peut-être y a-t-il là un risque silicogène. L'imprécision de la partie clinique de cette observation nous l'a fait écarter malgré la coexistence très nette d'inclusions biréfringentes acido-résistantes, de nodules fibrohyalins et de follicules épithélioïdes.

De même, une biopsie préscalénique pratiquée chez une femme de 65 ans (N° 20.436) vivant à la campagne nous a montré une réaction réticulaire diffuse avec une surcharge de quartz. Cette malade présentait une image pulmonaire suspecte dont l'évolution ultérieure a montré la nature néoplasique métastatique.

Tous ces faits anatomiques montrent bien la réelle universalité des poussières silicogènes. Suivant l'opinion de Policard « la silicose ne serait pas l'apanage de certaines professions. En fait, elle serait beaucoup plus générale. Tous nous sérions plus ou moins silicotiques, les lésions mises à part ».

Les études systématiques de ce problème sont rares ou peu connues. Aussi nous paraît-il intéressant de rapporter ici une publication polonaise dont nous n'avons pu malheureusement consulter l'original.

Sosnierz, par une étude minutieuse de soixante autopsies d'enfants de moins de 14 ans, habitant la Haute Silésie, découvre dans leurs organes respiratoires dès l'âge de 2 ans, des particules de quartz identifiées mor-

phologiquement et sur spodogramme. Il constate une sclérose des ganglions médiastinaux vers la dixième année. Certes, il s'agit là de cas provenant d'un secteur minier, ce qui explique la constatation d'anthracose dès l'âge de 18 jours.

Le devenir des particules de quartz au sein du parenchyme pulmonaire, leur éventuelle nocivité, leur fixation seront sans doute fonction de réactions particulières de l'organisme. M. le Professeur Delarue a insisté à plusieurs reprises sur ce principe fondamental de pathologie pulmonaire. Mais la variabilité de réponse ne doit pas faire sous estimer l'existence ubiquitaire de la silice inhalée.

La constatation de la surcharge siliceuse et des nodules fibrohyalins ne prête guère à discussion, par contre la signification de leur coexistence avec un syndrome sarcoïdosique nous entraîne sur un terrain plus mouvant parce que dépassant la simple description lésionnelle.

Notons d'emblée une première difficulté : les cinq observations que nous avons retenues sont incomplètes anatomiquement puisque une seule (N° 2) comporte un contrôle des lésions pulmonaires. Pour les autres nous sommes réduits à opérer une extrapolation des lésions préscaléniques à celles des ganglions médiastinaux, puis à celles du parenchyme pulmonaire. C'est une généralisation de pratique courante mais dont l'absence de rigueur scientifique est criante.

Il nous est impossible pour le moment de préciser si les divers aspects radiologiques que nous avons rapportés ont pour substratum anatomique des lésions scléreuses nodulaires, comme celles des silicoses professionnelles, ou des follicules de type sarcoïdosique qui sont, au moins en théorie, le substratum anatomique des sarcoïdoses pulmonaires « fraîches ». Sors et Roujeau les trouvent signalés dans 54 cas sur les 94 observations qu'ils étudient dans la littérature.

La morphologie exacte de la réaction pulmonaire ne

nous paraît pas représenter un fait d'importance majeure pour des raisons que nous développerons en conclusion de cette troisième partie. Il nous paraît plus important de saisir la relation unissant les lésions préscaléniques : surcharge en quartz qu'il y ait ou non formation de nodules fibrohyalins, et les lésions thoraciques telles qu'elles se présentent au clinicien avec leurs symptômes fonctionnels et radiologiques.

La première idée qui vient à l'esprit est celle d'une coïncidence fortuite. Sans l'éliminer formellement, le rôle du hasard nous paraît insuffisant pour expliquer ces cinq observations recueillies en moins de deux ans. La constatation dans trois cas de nodules fibrohyalins dans les ganglions préscaléniques contraste avec leur rareté chez des silicotiques authentiques.

De même, les biopsies pratiquées pour diagnostiquer une affection maligne endothoracique ne nous en a montré qu'une fois, alors que ces malades appartenaient aux mêmes tranches d'âge et présentaient les mêmes conditions de vie.

Nous pensons que le rôle du hasard sera éliminé avec certitude lorsque nous disposerons d'un nombre suffisamment élevé de cas; en attendant ce serait peut-être une solution de facilité que de tout expliquer par son intervention.

Dans une autre hypothèse, la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann avait provoqué une aggravation et une accentuation des dégâts dus à la silice.

Certains éléments sont en faveur de cette idée. Le Professeur Delarue, dans ses études « des conditions de la fixation des particules étrangères dans les poumons », insiste sur l'état lésionnel probable dont l'influence serait prédominante. Cette loi de pathologie respiratoire d'inégalité de réaction du parenchyme pulmonarie vis-à-vis des poussières s'applique ici aussi. Il est normal qu'un parenchyme pulmonaire dont le système lymphoïde est modifié par une miliaire sarcoïdosique, élimine très mal

les poussières et prescrit plus rapidement des lésions scléreuses. J. Brun, dans une étude de fibroses pulmonaires sarcoïdosiques diffuses écrit « il ne faut pas laisser ces malades exposés éventuellement à un empoussiérage pulmonaire ou à des agressions extérieures auxquelles ils sont devenus sensibles quelles que soient ces agressions ».

Il est donc certain qu'une sarcoïdose endothoracique va entraîner une stase lymphatique en amont et rend les poumons plus vulnérables à l'empoussiérage. Mais dans toutes nos observations il y avait une surcharge ou une sclérose silicotique des ganglions préscaléniques situés en aval de l'obstacle que représentent les lésions médiastino-pulmonaires de sarcoïdose. De plus, l'édification d'un nodule fibrohyalin, la libération des cristaux de cholestérol qu'on y trouve, demandent sûrement un certain temps pour s'effectuer et paraissent être bien antérieurs aux troubles qui ont motivé l'examen médical de nos malades.

L'évolution d'une maladie de B.B.S. pourra être aggravée par une surcharge en poussière : sans doute le remaniement du système lymphatique thoracique peut modifier ou accélérer leur migration. Mais il nous paraît fort improbable que la sarcoïdose pulmonaire puisse entraîner la formation de nodules silicotiques en aval, dans les ganglions préscaléniques.

Il reste donc une troisième hypothèse qui personnellement nous paraît la plus plausible. Elle considère que les lésions pulmonaires sont sarcoïdosiques mais provoquées par la présence de silice et que la maladie de Besnier - Boeck - Schaumann *purement* endothoracique, peut dans certains cas représenter une réaction particulière de l'organisme à ces particules de quartz.

Cette hypothèse ne saurait prétendre à l'originalité. Plus que sur des faits cliniques, elle a été jusqu'ici surtout basée sur des notions d'ordre expérimental et pathogénique, que nous allons résumer brièvement.

— La première de ces notions est celle qui lie la réaction épithélioïde à la présence de phospholipides.

Les travaux de Salin, en 1925, offrent les premiers éléments de cette théorie qui devait être confirmée puis largement développée par des expérimentations ultérieures. En effet, cet auteur provoque la formation de cellules épithélioïdes en injectant chez l'animal la fraction phospholipidique du bacille tuberculeux.

Frédéric et Rocadot obtiennent même in vitro, cette transformation épithélioïde et giganto-cellulaire en ajoutant à des histiocytes en culture des fractions phospholipidiques extraites de bacille tuberculeux.

Des constatations analogues sont faites en utilisant d'autres agents que de bacille de Koch. Ray et Shipman obtiennent des résultats identiques à partir de phospholipides extraits d'autres germes.

Plus récemment, Cummings observait les mêmes réactions tissulaires chez le cobaye par injection de la fraction phosphotidique d'un corps végétal de Pollen du Pin et en tire une théorie pathogénique de la maladie de B.B.S.

Les stroma-réactions à cellules épithélioïdes ont été également étudiées. Nous citerons simplement les travaux de MM. Martin et Cabanne et la thèse récente de Dusserre qui vient les confirmer expérimentalement en montrant d'abord que la réaction épithélioïde ne se produit chez le rat qu'après injection de céphalines ou « phosphotidéthanolamine », et que six jours après l'injection, s'édifient de véritables lésions folliculaires. De plus, une étude chromatographique montre la richesse en céphalines des tumeurs s'accompagnant d'une stroma-réaction à cellules épithélioïdes.

Enfin, rappelons l'ouvrage de Refvem mettant en évidence l'importance des phospholipides dans la genèse des lésions d'allure sarcoïdosique.

La concordance de ces divers travaux permet de considérer comme bien établie la relation unissant la forma-

tion de cellules épithélioïdes à la présence de phospholipides particulières. Ceux-ci ont été retrouvés dans tous les cas où on les a recherchés.

— La deuxième notion à envisager, est celle qui admet que les inclusions de silice provoquent localement un accroissement du taux des phospholipides. Ceci a été montré pondéralement par Fallon en 1937, puis par Marks et Marasas en 1960, Collet, Daniel et Moussard en 1961.

En 1937, Fallon empoussière huit lapins par injection intratrachéale. Ils sont ensuite sacrifiés à des intervalles différents. Les phospholipides sont extraits du tissu pulmonaire et dosés. Il y a une augmentation nette du contenu phospholipidique par rapport aux poumons sains. Une contre-expérience avec du Kaolin, suivant le même mode d'administration, n'entraîne pas de modification similaire. Dans un troisième temps Fallon déclenche des lésions folliculaires typiques chez l'animal par injection de ces phospholipides extraits des poumons silicotiques.

En 1960, Marks et Marasas entreprennent une vérification de ces travaux. Ils administrent la silice par aérosols à des cobayes et des lapins. Le taux de phospholipides pulmonaires augmente de façon significative dans le lot des cobayes. Par contre, ils ne constatent pas de modifications dans le cas des lapins. Mais cette discordance de leurs résultats avec ceux de Fallon est due au protocole expérimental. Il est impossible de provoquer chez le lapin en captivité un empoussiérage pulmonaire par aérosols, car sa respiration au repos est très superficielle et en effet l'absence de silice dans les poumons de ces animaux est vérifiée par dosage. L'injection intratrachéale utilisée par Fallon était moins physiologique mais plus efficace.

Enfin en 1961, Collet, Daniel et Moussard, analysent les lipides dans les réactions péritonéales chez le rat. Ils injectent par voie intrapéritonéale et intratrachéale des particules de quartz d'une taille inférieure à 3 μ. Des

dosages chimiques échelonnés du deuxième au trente-deuxième jour, mettent en évidence une augmentation des phospholipides, puis une décroissance. L'étude histologique simultanée permet de penser que ces variations sont fonction de la densité cellulaire, la décroissance des phospholipides correspondant à l'évolution des lésions vers la sclérose. Par contre, à l'inverse de Fallon, ils n'obtinrent aucune réaction tissulaire à l'injection intrapéritonéale de phospholipides extraits des lésions silicotiques. Doit-on évoquer une résorption trop rapide des phospholipides ?

Les expériences de Collet et de ses collaborateurs, indiquent combien il serait illusoire de prétendre retrouver un accroissement de phospholipides pulmonaires en pathologie humaine; les lésions recueillies dans ce cas, sont toujours très anciennes, remaniées par une sclérohyalinose très caractéristique, très pauvre en éléments cellulaires.

Quelle est la cause de cet excès de phospholipides ?

Plusieurs théories ont été successivement proposées. L'une d'entre elles les fait apparaître à partir de la cellule macrophagique. Policard observe l'apparition précoce de vacuoles lipidiques dans le cytoplasme de l'histiocyte absorbant la particule de quartz. Elles s'associent à des vacuoles aqueuses comme s'il y avait une dislocation des complexes lipoprotéiques cytoplasmiques normalement hydrophiles; il y aurait avant la mort cellulaire, une lipophanérose intracytoplasmique, mais non une production au sens strict.

Si on admet l'hypothèse de Gusek selon laquelle ces particules se rencontrent très tôt dans les mitochondries, la dégradation de celles-ci pourrait être à l'origine des phospholipides. Toutefois, les données ultra-structurales sont encore trop discutées pour que l'on puisse en faire état avec certitude.

Par des méthodes purement histochimiques, Gedigk et

Pioch décrivent de très nombreux éléments se colorant par le noir Soudan dans le cytoplasme des cellules chargées de silice que celle-ci soit cristalline ou colloïdale.

Il y aurait une synthèse de ces corps chimiques en réponse à l'absorption du corps étranger.

On a également tenté d'expliquer ces modifications chimiques par une action du quartz sur le plasma : pour Holzapfel les particules de quartz « fraîches » dont la surface récemment créée est active, entraînent une désaponification des stérides avec rupture des synapses lipoprotidiques.

Par contre, pour Refvem, la silice faciliterait la concentration locale d'anticorps riches en phospholipides.

Ajoutons à ces données expérimentales les arguments plus indirects que l'on peut tirer de constatations morphologiques simples comme celles des granulomes silicotiques sous cutanés, ou celles plus discutées des travaux de Gardner : en 1937, ce dernier détermine chez l'animal la constitution de nodules épitélioïdes et giganto-cellulaires peu différents du nodule tuberculeux en administrant des particules de quartz inférieures à 3 μ en aérosols et par voie intraveineuse. Malheureusement, ces résultats n'ont pas été cónfirmés avec précision et restent discutés.

Il n'y a donc aucune impossibilité théorique à ce que la présence de silice dans l'organisme provoque la formation de lésions épithélioïdes et giganto-cellulaires de type sarcoïdosique.

Il reste cependant à préciser pourquoi à cette possibilité théorique correspondent peu de constatations pratiques; car les lésions qu'entraîne la silice, sont avant tout scléreuses et hyalinisées. Nous ne pouvons qu'énoncer des hypothèses de travail sur les éléments qui contrôlent l'apparition de ces réactions atypiques.

On peut d'abord supposer qu'il s'agit là de phénomènes allergiques. Celle-ci serait du type cellulaire, retardée et donc bien différente des phénomènes immunitaires hu-

moraux sur lesquels insistent les auteurs italiens à la suite de Pernis et Bigliani. Un certain nombre de cas cliniques sont en faveur de cette théorie : ce sont tous ceux où un granulome silicotique semble précéder de peu de temps une sarcoïdose endothoracique.

En 1950, Sweet, Wells et Goldsmith, publient deux cas de cette sorte. Parmi les douze descriptions de granulomes silicotiques de Refvem, il s'intéresse particulièrement à un cas où la réaction cutanée coïncide avec l'apparition d'une sarcoïdose endothoracique.

En France, Brun et Duperrat, en 1955, publient un cas de sarcoïdose généralisée accompagnée d'un granulome au quartz. Devos et Civatte ont étudié particulièrement les relations entre granulome silicotique et maladie de B.B.S.

En 1962, ils totalisent huit observations parmi lesquelles trois granulomes au quartz se sont développés en même temps qu'une sarcoïdose; nous rapportons brièvement l'histoire troublante d'un homme de 47 ans : à l'âge de 20 ans il se fait décorer de tatouages à l'encre de chine rehaussés de plaques rouges obtenues par inclusion de poudre de briques. 27 ans plus tard, des tuméfactions apparaissent uniquement au niveau des plaques tatouées en rouge. Une radiographie pulmonaire découvre au même moment de volumineuses adénopathies hilaires. En concluant, Degos pose la question :

— Les particules de quartz eurent-lles un simple rôle révélateur ou peuvent-elles être considérées comme le facteur déclenchant ?

Refvem supposait que la silice facilite l'apparition du complexe antigène-anticorps riche en phospholipides et responsable de la réaction sarcoïdosique. Des cas analogues à ceux de Degos et Civatte, sont bien connus et la littérature dermatologique en mentionne plus d'une vingtaine.

Rappelons enfin la sensibilité du granulome silicotique à la corticothérapie inefficace habituellement sur les réactions banales à corps étrangers.

Cependant, cette hypothèse allergique ne repose sur aucun test de sensibilité : le test de Kweim dont la spécificité a reçu des appréciations diverses met simplement en évidence une sensibilité particulière des malades atteints de sarcoïdose vis-à-vis du tissu sarcoïdosique. S'il affirme donc l'existence d'une réactivité particulière de ces malades en face d'un antigène commun, la nature de cet antigène n'est pas éclaircie pour autant.

A côté de cette hypothèse séduisante, mais encore non prouvée, il faut en mentionner une autre, plus révolutionnaire, due à Hurley et Shelley. Pour ces auteurs la réaction épithélioïde n'est déclenchée que par la silice colloïdale et son apparition est fonction de la solubilisation progressive des cristaux de quartz. Ainsi s'expliqueraient les très longs délais d'apparition des granulomes silicotiques post traumatiques. Ceci rappelle le vieil adage : corporo non agunt nisi soluta ! Mais si une telle hypothèse est valable comment la mettre en évidence puisque la silice dissoute est en réalité à l'état colloïdal, et n'a donc plus de biréfringence. Par ailleurs, elle n'offre pas de réactivité chimique; la seule manière de la mettre en évidence est de pratiquer une coloration par le bleu de toluidine sur un spodogramme; malheureusement, cette réaction bien grossière dans son mécanisme n'a été utilisée que lors des expérimentations où la concentration de silice était très forte ce qui amoindrissait les risques d'erreur.

Théorie allergique et théorie de solubilisation progressive ne s'excluent pas; l'insuccès des tests de sensibilité cutanée pratiquée avec de la silice peut s'expliquer par les délais très longs nécessaires pour obtenir la solubilisation.

On peut donc supposer que le type final des réactions provoquées par la silice sera fonction de multiples facteurs. Nous en énumérons quelques-uns :

— *La taille* des particules permet ou empêche leur accès aux alvéoles; elle conditionnera également la rapi-

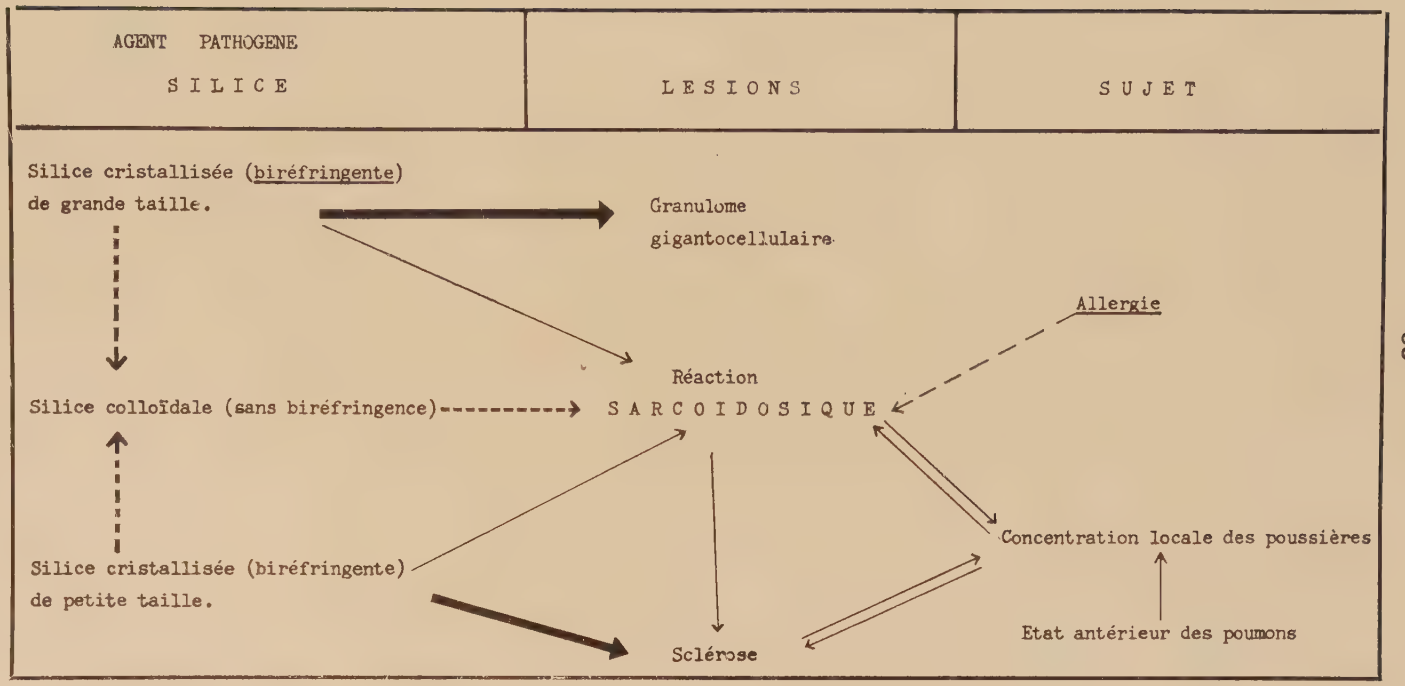
dité de leur pexie et de leur transport. Une inclusion volumineuse ne saurait être que post traumatique; elle déclenchera par sa taille et son insolubilité, une banale réaction giganto-cellulaire puis scléreuse. Tardivement, apparaîtra, une réaction épithélioïde pseudo-sarcoïdosique, peut-être après libération de silice colloïdale.

Une particule de petite taille exercera directement un effet cytotoxique en associant mort cellulaire et lipophanérose. Elle sera en outre véhiculée dans le réseau lymphatique.

— *L'abondance* de poussières, *le rythme* de leur inhalation, sont également importants à considérer : ils règlent sûrement l'intensité de lal réaction inflammatoire et probablement aussi celle de la sclérose et de la hyalinose. A côté de l'abondance des poussières dans le milieu inhalé, il faut faire une place à leur *concentration* locale dans les organes thoraciques.

Cette concentration sera fonction des antécédents *morbides* du malade, facteur d'importance considérable, puisqu'il règle au moins en partie le déterminisme des lésions scléreuses ou épithélioïdes.

Le schéma suivant représente ces influences réciproques; nous y avons représenté par des pointillés les éléments encore hypothétiques, leur absence ne modifierait pas fondamentalement l'ensemble des réactions.


AGENT PATHOGENE
SILICE
LESIONS
SUJET
Silice cristallisée (biréfringente)
de grande taille.
Granulome
gigantocellulaire
Allergie
Réaction
Silice colloïdale (sans biréfringence)
S A R C O I D O S I Q U E
Concentration locale des poussières
Silice cristallisée (biréfringente)
de petite taille.
Etat antérieur des poumons
Sclérose

En considérant ce schéma, on se rend compte combien il serait illusoire de déterminer a priori, sans vérification anatomique, le substratum des images réticulo-nodulaires des malades de nos observations 1, 2 et 5. Suivant la concentration locale des poussières, il s'édifiera un nodule fibrohyalin ou un follicule épithélioïde.

*
**

Après avoir indiqué les arguments théoriques et histogéniques permettant le rattachement de certaines réactions pulmonaires d'allure sarcoïdosique à un empoussiérage de silice cristalline, il faut essayer d'en préciser l'importance pratique.

Il ne paraît pas indiqué, pour le moment, d'isoler ces sarcoïdoses « siliceuses » des autres maladies de B.B.S. endothoraciques. Elles présentent le même aspect radiologique, le même substratum anatomique, au moins en partie; enfin, elles sont vivement justiciables du même traitement puisque la corticothérapie peut entraîner la réaction du granulome silicotique sous cutané.

Notons en outre que la mise en évidence du facteur déclenchant, ne résout nullement les problèmes posés par le retentissement humoral et immunitaire de la maladie de B.B.S.

Les conséquences médico-sociales de ces réactions atypiques aux poussières ne reposeraient que dans des cas extrêmes de sujets exposés professionnellement à un risque silicogène modéré et présentant ultérieurement une sarcoïdose pulmonaire. On serait en droit d'établir une relation entre les deux éléments et donc de considérer qu'il s'agit d'une silicose frustre. Dans la majorité des cas, l'absence d'antécédents professionnels rendrait difficile l'attribution d'une indemnisation.

Enfin le pronostic de ces sarcoïdoses siliceuses devrait être plus sombre puisque l'agent pathogène persiste dans l'organisme et a une action sclérogène propre, indépendante de la réaction épithélioïde qu'il déclenche.

Le rôle de la silice que nous venons d'envisager peut donc expliquer certaines formes de sarcoïdose pulmonaire. Il n'est sûrement pas le seul à agir sur cet organe; son importance dans les autres localisations est sans doute négligeable. Néanmoins, il est bon de garder en mémoire, la multitude des facteurs susceptibles de provoquer une réaction sarcoïdosique. Refvem pense incomplète la liste dressée par Lichtman, Mc Donald, Dixon et Mann (1946) qui comprend cependant 43 agents divers vivants ou inertes.

C'est seulement par l'élimination de toutes ces sarcoïdoses secondaires, que peut s'établir fermement le concept d'une maladie de B.B.S. autonome.

CONCLUSIONS

1) Nous avons pratiqué l'examen en lumière polarisée de 25 lésions sarcoïdosiques. Cet examen permet de mettre en évidence deux types d'inclusions biréfringentes.

2) Les unes sont acidosolubles, de nature vraisemblablement calcique. Elles n'ont aucune spécificité et peuvent être considérées comme la première étape de formation des corps de Schaumann.

3) Les autres, acido-résistantes, sont de nature siliceuse. Leur association fréquente avec des nodules fibrohyalins permet de poser le problème des relations unissant sarcoïdose et silicose.

4) Le caractère ubiquitaire du risque silicogène est souligné, ainsi que le rôle essentiel joué par les phospholipides dans la genèse des lésions de type sarcoïdosique.

5) Etant donné que la surcharge en silice entraîne une libération de phospholipides, il est légitime de considérer certaines réactions sarcoïdosiques pulmonaires, comme secondaires à cette surcharge.

Le Président,
J. Fabre.

Vu : *Le Doyen,*
G. Lazorthes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 15 juin 1964.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Loyen.

ICONOGRAPHIE

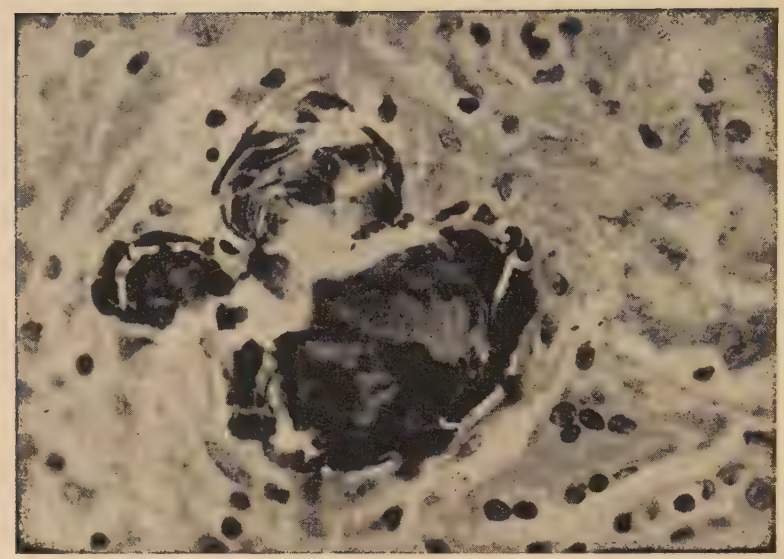


FIG. 1. — Corps de Schaumann dans une réaction sarcoïdosique néoplasique (ganglion axillaire satellite d'un épithélioma mammaire. Pas de polarisation. (Grossissement initial × 128.-

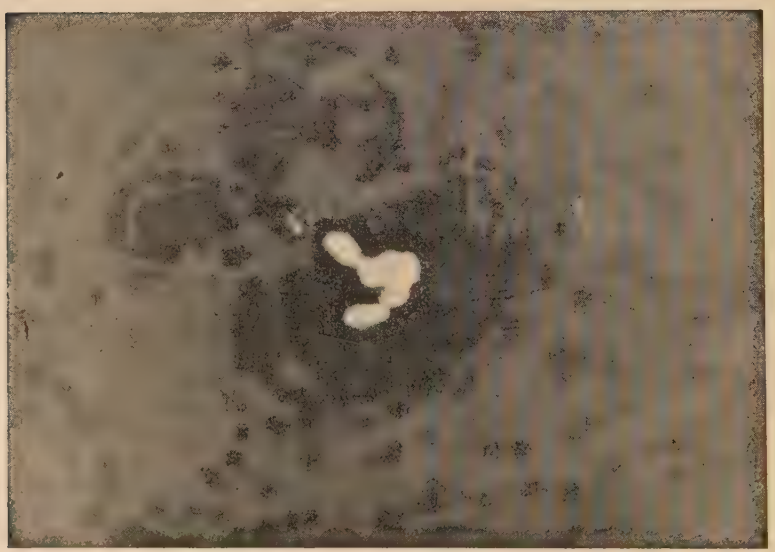


FIG. 2. — *Identique*, mais en lumière polarisée; les cristaux acidosolubles qui forment le noyau du corps de Schaumann sont mis en évidence.

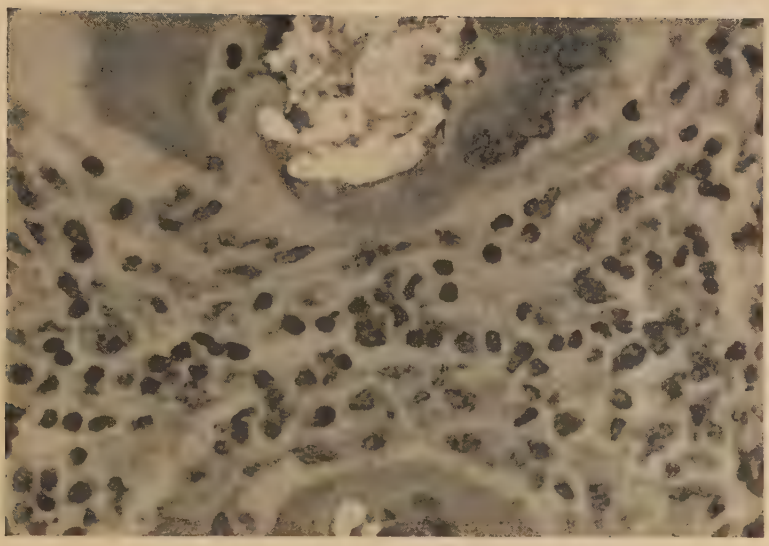


Fig. 3. — Même cas : amas de corps biréfringents dans une cellule géante dont le cytoplasme devient très basophile à leur contact. Lumière semi-polarisée. (Grossissement initial × 128).

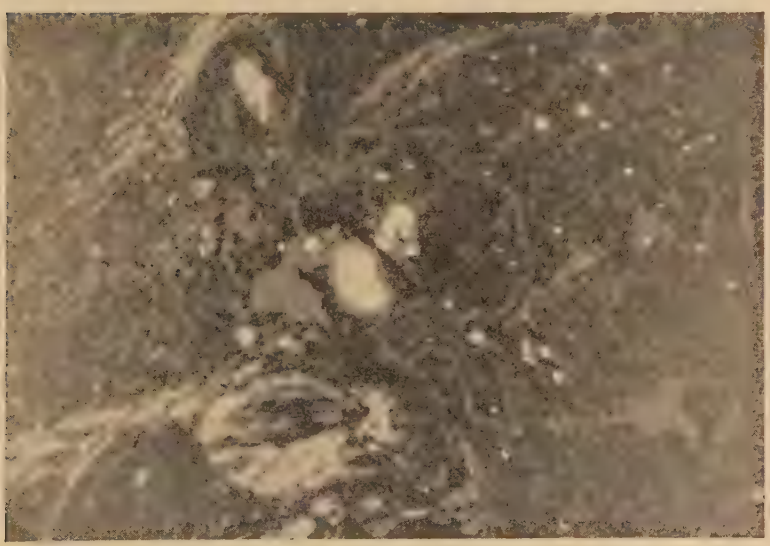


Fig. 4. — Silicome post traumatique : très grande inégalilté des particules de quartz, rendant compte de la différence de réaction.

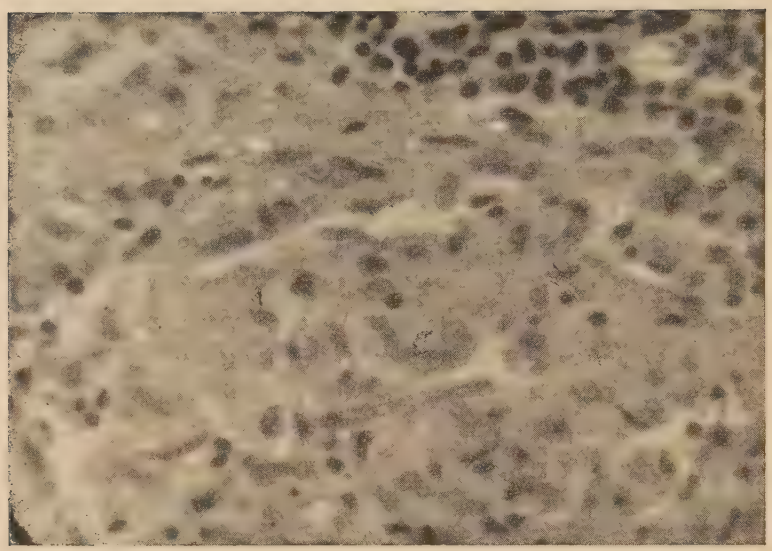


Fig. 5. — Observation n° 3 : Cristaux de silice dans des cellules épithélioïdes. Lumière polarisée. (Grossissement initial × 320).

BIBLIOGRAPHIE

Aplas V. : Cell. inclusions in « B.B.S. » « disease ». *Klin. Wschr.* 39, 1961, 53-55.

Ayres W.W., Ober W.B. et Hamilton P.K. : Post-traumatic subcutaneous granulomas associated with a crystalline material. *Am. J. Path.*, 1951, 27, 303-316.

Barrie H.J., Bogocha : « The natural history of the sarcoïd granuloma ». *Am. J. of Path.*, 1953, 29, 451.

Bergs-Bergstrand H. : Beitrag zur Klinik und Pathologie der benignen lymphogranulomatose. *Beitrag Klinik de Tuberk.*, 1937, 90, 536.

Brun J., Perrin, Fayolle : Les fibroses pulmonaires sarcoïdosiques diffuses. Problèmes actuels. *Rev. Lyon Méd.*, 1959, 8.

Burne J.C. : Schaumann bodies in tuberculous salpingitis. *J. Path. Bact.*, 1953, 65, 101-107.

Brun J., Duperrat B. : Sarcoïdose de Besnier-Boech-Schaumann avec granulome silicotique cutané. *Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 71, 162-166, fév. 11-18 1955.

Cavallero C., Mazza L. : Contributio critico i casistico allo studio della sarcoïdosi. *Arch. de Vicchi, Anat. Pat.*, 1960, 32/1-3, 273-320.

Cid J.M. : Sobre los corpusculos de Schaumann de la sarcoidosis. La guanina y el hierro en su constitution. *Ann. De Cirurgio*, 1950, 15, 115.

Civatte J. : Sarcoïdose et infiltrats tuberculoïdes. *Ann. Derm. Syph.*, 90, 1959.

Chrétien J. : Histodiagnostic des sarcoïdoses. *Pathol. et Biol. (Sem. des Hôp.)*, 7, 1959, 1905-12.

Chevremont : Biologie des cellules histiocytaires. *Bordeaux chirur.*, 1955, n° 3, 150-57.

Charbonnier A., Collet A. : A propos de la théorie de solubilité dans la pathogénie de la silicose. *Arch. Méd. Prof.*, 21, 1960, 534-43.

Collet A., Daniel H., Moussard : Analyses des lipides dans les réactions expérimentales par la silice et réaction tissulaire vis-à-vis des phospholipides extraits de ces lésions. *Rev. Fr. d'études cliniques et biologiques*, 1961, 4, 897-904.

Cunningham J.A. : Charactéristics of stellate inclusions in geant cells and the associated tissu reaction. *Amer. J. Path.*, 1951, 27, 761-73.

Cummings M.M., Hudgins P.C. : Chemical constituents of pine pollen and their possible relation ship to sarcoïd. *Amer. J. Med.*, 26, 1959, 364.

Cummings M.M., Hammarster J.F. : Sarcoïdosis. *Ann. Rev. Med.*, 1962, 13, 19-40.

Delarue J. : Les conditions de la fixation des particules étrangères dans les poumons. *J. Fr. de Méd. et Chir. Thor.*, 5, 1951, 28-32.

Delarue J., Gouygou C.H. : Les inclusions cytoplasmimiques des cellules de Langhans. *Sem. des Hôp. Paris, Arch. Anat. Path.*, 1953, 29, 53-58.

Degos R., Civatte J. : Granulomes silicotiques et maladie de Schaumann. *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1962, 113/7 520-30.

Degos R., Carteaud : Granulose silicotique à type de sarcoïdose : discussion d'une maladie de B.B.S. authentique. *Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1953, 60, 258.

Duperrat B. : Les granulomes silicotiques cutanés. *Arch. anat. Path.* 1956, P. et B. 1459/A 253; *S. des Hôp.* 1956, 32, n° 4.

Duserre P. : Phospholipide et stroma réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes. Thèse Dijon, 1962.

Engle R.L., J.R. : Association of iron containing crystals with Schaumann bodies in giant cells of granulomas of sarcoïd type. *Amer. J. Path.*, 27, 1951, 1023-35.

Epstein E. : Silica granulome of the skin. *Arch. Derm. Syph.*, 71, 1955, 26.

Evans S.M., Zeit W. : Tissue response to physical forces. II. The response of conective tissue to piezo electrically active crystals. *J. Lab. Clin. Méd.*, 34, 1949, 592.

Fallon J.T. : Specific tissu reaction to phospholipids : a suggested explanation for the similarity of the lesions of silicosis and pulmonary tuberculosis. *Cand. Med. ass. J.*, 1937, 36, 223-28.

Farthing C.P., Pickles B.G. : New silicous doubly refractile crystals in the giant cells of tuberculosis. *J. Clin. Path.*, II, 1958, 23-27.

Gardner L.U. : The similarity of the lesions produced by silica and by tubercle bacillus. *Amer. J. Path.*, 1947, 13, 13-24.

Gedigk P., Pioch W. : Uber die bildung von organischen substanzen in silicium dioxyde granulomen. *Virchows. Archivs.*, Bd 328, 1956, S. 513-35.

Ginsberg J.E., Becker L.A. : Silicon granuloma of skin due to traumatic sand inoculation. *J.A.M.A.*, 1951, 147, 751-53.

Goldsmith S., Kopeloff A. : Use of polarized light microscopy as an aid in the diagnostic of silicosis. *New Engl. J. of med.*, 1961, 265, 233.

Gusek W. : Submikroskopische. Untersuchungen sur Feinstrucklur aktiver. *Bindegewebszellen*, 1962.

Holzapfell, Fahrnlaender P. — Reaktion von quartz und fettsubstanzen in silikoselungen organishe. Kieselsräureverbindungen. *Die Naturwissenschaftern*, Berlin, 1948, 35/1fi, 314.

Hirsch E.F. : Radial inclusion of giant cells. *Arch. Path.*, 20, 1935, 665.

Hollander A., Sommers S.C. : Histochemical comparison of boeck's sarcoïd with other cutaneous granulomas. *Arch. of Der. Syph.*, 1960, 81, 944-46.

Holtz K.H., Kalkoff K.W. : Intracytoplasmic inclusions of lipopigment in sarcoïdosis. *Klin. Werchr.*, 1962, 40/7, 337-42.

Jaques W.E. : Sarcoïdosis. A review and a proposed etiologic concept. *Arch. Path.*, 53, 558, 1952.

Jones Williams W. : The nature and origin of Schaumann bodies. *J. Path. Bact.*, 79, 193-201, 1960.

Jorgensen G. : Sarcoïdosc (Morbus B.B.S.) und trauma. *Deutschs archiv für Klinisch Med.*, 1961, 207, n° 5, 431-55.

Lapiere S. : Deux cas de granulomes silicotiques cutanés : étiopathogénie et traitement. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 1955, 62, 17-23.

Lever W.F., Freiman D.G. : Sarcoïdosis. Report of an atypical case with erythodermic lesions, subcutaneous nodes and asteroïd inclusions bodies in giant cells. *Arch. Derm. Syph.*, 1948, 57, 639.

Lichtman A.L., Mc Monald J.R. : Birfringence in tissues. *Arch. Path.*, 1946, 42, 69-80.

Longcope W.T., Freiman D.G. : A study of sarcoïdosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from the Johns Hopkins Hospital and Massachussets General Hospital Medecine. Baltimore, 1952, 31, 1-132.

Lynch K.M. : Silicosis of systematic distribution. *Amer. J. Path.*, 1942, 18, 313-22.

Marks G.S., Marasas L.W. : Changes in the lung lipids of rabbits and guinea pigs exposed to the inhalation of silica dust. *British J. Indust. Med.*, 17, 1960, 31-35.

Coneda G., Mitomo H. : On the nature of asteroïd bodies. *Gunma J. of Med. Sc.*, 1958, 7.

Policard A. : Infiltrations siliceuses. *Ann. Anat. Path.*, 15, 1938.

Policard A., Collet A., Pregermain S. : Etude au microscope électronique de la formation des structures lipidiques au cours de la lipophanérose. *Bull. Micr. Appl.*, 1958, 8/4, 88-92.

Racouchot, Coudert : Réveil de vieilles cicatrices cutanées : syndrome de B.B.S. avec aspect de granulome silicotique. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 62, 1955, 17-23.

Refvem : I. Chronic granuloma in the alimentary tract caused by minute mineral particules. II. Boech disease and accurence of minute mineral particles. *Act. Path. Microbiol. Scand.*, 1948, 25, 107-121.

Refvem O. — The pathogenesis of Boech disease (sarcoïdosis). *Act. Med. Scandin. Supp.*, 294, 149, 1954.

Reisner D. : Boeck's sarcoïd and systematic sarcoïdosis. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1944, 49, 289-307.

Renard J., Chrétien J., Cheminot J.C., Bertrand T. : La biopsie préscalénique dans la silicose. *Poumon-Cœur*, 18, 1962, 73-87.

Ricker W., Clark M. : Clinicopathologie review of 300 cases, including 22 autopsies. *Amer. J. Clin. Path.*, 19, 1949, 725-49.

Rostenberg A. : Etiologic and immunologic concepts regarding sarcoïdosis. *Arch. Derm. Syph. Chicago*, 1951, 64, 385-406.

Schaumann : On the nature of certain peculier corpuscules present in the tissu of lymphogranulomatosis benigne. *Act. Med. Scand.*, 1941, 106, 239-253.

Shattock S.G. : Pseudo tuberculoma silicotum of the lip. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 10 : part. 3, Sec. Path., 6, 1917.

Shelley W.B., Hurley H.J. : The pathogenesis of silica granulomas in man : a non allergic colloïdal phenomen. *J. Invest. Derm.*, 1960, 34, 107-124.

Skavlem J.H., Ritterof R.S. : Coexistent pulmonary Asbestosis and sarcoïdosis. *Am. J. Path.*, 1946, 22, 493-505.

Sommerville J., Milne J.A. : Pseudo tuberculoma silicotum. *Brit. J. Derm.*, 1950, 62, 105.

Sosnierz M. : Early stages of pneumoconiotic fibrotic lesions in the lungs and lymphrodes of children in an urban industrial region. *Path. Pol.*, 1960, 11, 125-137.

Sors Ch., Roujeau J. : Etude anatomo-pathologique des formes médiastino-pulmonaires de la maladie de B.B.S. *J. F. Méd. et Ch. Thor.*, IX, n° 5, 1955, 541-571.

Sweet R.D. : Sarcoïdosis following injury. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1950, 43, 173-75.

Teilum G. : Allergic hyperglobulinosis and hyalinosis in the R.E.S. in Boeck's and other conditions. *Amer. J. Path.*, 1948, 24, 389-407.

Teilum G. : Nature of double contourned and stratified intracellular bodies in sarcoïdosis. *Am. J. Path.*, 1949, 25, 85-91.

IMPRIMERIE TOULOUSAINE

Vve L. LION

16, rue Lakanal, Toulouse

Dépôt légal : Aa 428, 2e trim. 64